

УДК 616.12-008.313.2-06:616.61-036.12]-092

А. И. Гоженко<sup>1</sup>, Л. А. Ковалевская<sup>2</sup>, А. В. Телятников<sup>2,3</sup>, Л. И. Загородняя<sup>2</sup>**ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК –  
ЕДИНАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ**<sup>1</sup>ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта», г. Одесса,<sup>2</sup>Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины,<sup>3</sup>Военно-медицинский клинический центр южного региона, г. Одесса

**Summary.** Gozhenko A. I., Kocvalevskaya L. A., Teliatnikov A. V., Zagorodnya L. I. **ATRIAL FIBRILLATION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE AS A SOLE CONSTITUENT OF PATHOPHYSIOLOGICAL SYSTEM.** – SE “Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport”; Odessa National Medical University; Military- Medical Centre of the South Region, Odessa, Ukraine; e-mail: [nymba.od@gmail.com](mailto:nymba.od@gmail.com). The article presented describes the elements of a sole pathophysiological model at heart and kidneys lesions; the substrates of atrial fibrillation (AF). Risk factors of AF progression are considered: glomerular filtration rate, microalbuminuria, macroalbuminuria, NT-proBNP level, hyperkalemia; arterial hypertension, systolic and pulse arterial blood pressure, sizes of the left atrium, diastolic dysfunction of left ventricular (LV). On the basis of the results obtained it is shown, that the increase of LA sizes touch upon the outcomes of cardiovascular diseases. Thorough attention is on the diastolic heart failure at the patients without coronary pathology of LV myocardium. Hemodynamic and laboratory predictors of cardiorenal syndrome; risk factors of ischemic complications in AF (ischemic and hemorrhagic strokes account for the level of NT-proBNP) are discussed. Besides, the results of some large-scale European studies are reported.

**Key words:** atrial fibrillation, cardiorenal syndrome, risk factors, markers of complications.

**Реферат.** Гоженко А. И., Ковалевская Л. А., Телятников А. В., Загородняя Л. И. **ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК – ЕДИНАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ.** В статье описаны звенья единой патофизиологической модели при поражении сердца и почек; субстраты фибрилляции предсердий (ФП). Рассмотрены факторы риска (ФР) развития и персистирования ФП: скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурия, макроальбуминурия, уровень NT-proBNP, гиперкалиемия; артериальная гипертензия, систолическое и пульсовое артериальное давление, размеры левого предсердия (ЛП), диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ). На основании результатов исследования показано, что увеличение размеров ЛП оказывает прогностическое влияние на развитие исходов сердечно-сосудистых заболеваний. Особое внимание уделено диастолической сердечной недостаточности у рассматриваемой категории пациентов без коронарной патологии миокарда ЛЖ. Обсуждены гемодинамические и лабораторные предикторы кардиоренального синдрома; факторы риска развития ишемических осложнений при ФП (ишемических и геморрагических инсультов – для уровня NT-proBNP). Приведены результаты некоторых Европейских крупномасштабных исследований.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, кардиоренальный синдром, факторы риска, маркеры осложнений.

**Реферат.** Гоженко А. І., Ковалевська Л. А., Телятніков О. В., Загородня Л. І. **ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ І ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК – ЄДИНА СКЛАДОВА ПАТОФІЗІОЛОГІЧНОЇ СИСТЕМИ.** У статті описані ланки єдиної патофізіологічної моделі при ураженні серця і нирок; субстрати фібриляції передсердя (ФП). Розглянуті чинники ризику (ЧР) розвитку ФП : швидкість клубочкової фільтрації, мікроальбумінурія, макроальбумінурія, рівень NT - proBNP, гіперкаліємія; артеріальна гіпертензія, систолічний і пульсовий артеріальний тиск, розміри лівого передсердя (ЛП), діастолічна дисфункція лівого шлуночку (ЛШ). На підставі результатів дослідження показано, що збільшення розмірів ЛП робить прогностичний вплив на розвиток результатів серцево-судинних захворювань. Особлива увага приділена діастолічній серцевої недостатності у даній категорії пацієнтів без коронарної патології міокарду ЛШ. Обговорені гемодинамічні і лабораторні предиктори кардіоренального синдрому; ЧЗ розвитку ішемічних ускладнень при ФП (ішемічних і геморагічних інсультів - для рівня NT - proBNP). Приведені результати деяких Європейських великомасштабних досліджень.

**Ключові слова:** фібриляція передсердя, кардіоренальний синдром, чинники ризику, маркери ускладнень.

Согласно известной концепции A.Guyton (1990) и по современным представлениям кардиоренальные взаимоотношения являются гемодинамической моделью, в которой сердце контролирует системную гемодинамику, а почки – объем внеклеточной жидкости, регулируя процессы реабсорбции и экскреции натрия. Основные звенья этой патофизиологической системы:

- ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), которая является основным сопрягающим механизмом между нарушениями функции почек и ФП,

- факторы, зависящие от состояния эндотелия и их антагонисты – натрийуретические пептиды (НУП),

- калликреин-кининовая система.

При поражении одного из компонентов этой системы формируется порочный круг: активация РААС и симпатического отдела вегетативной нервной системы, дисфункция эндотелия, хроническое системное воспаление влияют на ускоренное прогрессирование каждого из них, и далее комбинированная дисфункция сердца и почек характеризуется нарастающим ремоделированием интерстициальной ткани почек, миокарда и стенки сосудов.

В 2003 г. вначале появляется понятие «кардиоренального анемического синдрома», в 2005 г. – «кардиоренального континуума». Термины «кардиоренальный» или «ренокардиальный синдром» появляются в последние годы.

В сентябре 2008 г. в Венеции на согласовательной конференции ADQI (Acute Dialysis Quality Initiation), которая собрала ведущих лидеров в области нефрологии, консервативной кардиологии, кардиохирургии, реаниматологии, эпидемиологии, был утвержден термин «кардиоренальный синдром» и предложена его классификация с выделением 5 типов [1, 2].

Это не просто синдром взаимного отягощения, это синдром, при котором разные исходные факторы патогенеза приводят к активации во многом общих механизмов прогрессии заболевания.

А. Alonso и соавт. в 2011 г. в популяционном проспективном исследовании The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, включавшем 10 328 человек, подтвердили повышенный риск развития фибрилляции предсердий (ФП) при диагностированной хронической болезни почек (ХБП) (макроальбуминурия, микроальбуминурия и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)). Также в исследовании отмечено повышение риска развития ФП у пациентов, имеющих признаки ХБП независимо от других факторов риска (ФР), например, артериальной гипертензии (АГ) [3].

Последняя является неотъемлемым синдромом ХБП и частой причиной нарушения ритма [4]. По данным Фраменгемского исследования длительный анамнез АГ и повышение систолического артериального давления (АД) выступают в качестве предикторов ремоделирования левого предсердия (ЛП) [5]. Известно, что повышение пульсового АД на каждые 20 мм рт.ст. повышает риск развития ФП на 34% [6].

Возможно, имеется взаимосвязь между увеличенной пульсовой нагрузкой на

миокард левого желудочка (ЛЖ) с его диастолической дисфункцией (ДД) и гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ). Помимо этого, выявлено повышение наполнения и дилатация ЛП, ведущие к его морфологическому и электрофизиологическому ремоделированию, т.е. формированию основных субстратов ФП. В крупном рандомизированном исследовании LIFE, включавшем более 9 тыс. больных АГ, продемонстрировано удвоение риска смерти, трехкратное увеличение риска развития инсульта и увеличение в 5 раз сроков пребывания пациентов в стационаре при развитии ФП [7]. В настоящее время наиболее частым независимым ФР развития ФП является АГ [8].

При обследовании 340 больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), среди которых у 16,7% имелась ФП, Шutowым А.М. с соавт. показано, что ухудшение фильтрационной функции почек сопряжено с большим диаметром ЛП и большей частотой митральной регургитации [9]. F.Lesaffre и соавт. в проспективном исследовании, включавшем 71 пациента с ХБП IV стадии, сделали вывод о том, что увеличение размеров ЛП оказывает значимое прогностическое влияние на развитие исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [10].

W. Ananthapanyasut с соавт. сообщили об увеличении риска развития и персистенции ФП по мере снижения СКФ в результате увеличения ЛП [11].

Можно предположить, что высокая частота развития ДД ЛЖ у пациентов с ХБП III-IV стадий ассоциирована с большей перегрузкой объемом, в том числе, и скрытой, вследствие более выраженной задержки жидкости; на растущую ДД ЛЖ в популяции пациентов с ФП дополнительно влияет и снижение СКФ.

В исследованиях Н.А. Мухина, П.В. Глыбочко и др. [12] статистически значимых различий по фракции выброса (ФВ) у больных с ХБП и ФП не было, а средний уровень ФВ ЛЖ составлял более 50%. Этот факт ученые расценили как показатель того, что в условиях сохраненной систолической функции ЛЖ на снижении функции почек, вероятнее всего, влияет наличие ФП.

В крупных популяционных исследованиях показано, что снижение СКФ приводит к вторичному ремоделированию сердечно-сосудистой системы и изменению геометрических и функциональных характеристик гемодинамики, что в совокупности с метаболическими изменениями, в первую очередь, анемией и электролитными нарушениями может способствовать развитию ФП [13, 14].

С другой стороны, наличие ФП сопряжено с увеличением вероятности дальнейшего снижения СКФ и нарастания альбуминурии [15, 16]. Известно, что как постоянные формы ФП, так и пароксизмы фибрилляции влекут за собой ухудшение внутрисердечной гемодинамики. Определенный вклад вносит и эмболия почечных сосудов [17].

Интерес представляют новые результаты мета-анализа 12 исследований (n=99 996), свидетельствующие о том, что риск развития тромбоэмболии и общая смертность при непароксизмальных формах ФП (персистирующей, постоянной) оказались значительно выше, чем при пароксизмальной [18].

Японское проспективное обсервационное когортное исследование Niigata [16] (n=235 518) показало, что, в среднем, в течение  $5,9 \pm 2,4$  года наблюдения у 2 947 (13%) больных развивалась ФП. Наиболее мощными детерминантами развития ФП оказались исходный уровень креатинина в сыворотке крови и расчетная СКФ. ФП была сопряжена с увеличением вероятности снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в 1,77 раза и появлении протеинурии в 2,2 раза. Таким образом, можно констатировать, что, с одной стороны, наличие у больного признаков ХБП ассоциировано с увеличением риска возникновения ФП, с другой, - наличие последней способствует развитию и прогрессированию ХБП.

В свою очередь, уровень альбуминурии, наряду со СКФ, рассматривается как независимый фактор развития КРС [19].

Эпидемиологическое исследование I-SEARCH [20], включающее 18,9 тыс. обследованных с синусовым ритмом и 1705 больных с ФП из 26 стран, продемонстрировало, что распространенность микроальбуминурии на 10% выше при наличии данного нарушения ритма сердца.

В отношении функции почек и осложнений ФП A.Go с соавт. [21] сообщают о независимом увеличении риска их развития, связанного со снижением СКФ и наличием протеинурии. В популяционном исследовании ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation) показано, что частота развития

инсульта и кровотечений повышалась вместе с ухудшением функции почек [22].

Вопросы эффективности антитромботической терапии и риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при сочетании поражения почек и мерцательной аритмии в настоящее время остаются недостаточно изученными.

Уровень мозгового натрийуретического пептида (НУП) (BNP) возрастает вследствие развития состояний, сопровождающихся гемодинамическим стрессом (ГЛЖ, дилатация ЛЖ при сердечной недостаточности, острый коронарный синдром, ФП), а также с возрастом, нарушением функций почек и у женщин [23].

По данным ряда исследований выявлено повышение уровней НУП у пациентов с ФП по сравнению с контрольной группой с синусовым ритмом [24, 25]. Показано, что повышение уровня неактивного N-концевого фрагмента натрийуретического пептида В (NT-proBNP) определяет повышенный риск развития ФП независимо от других ФР, включая показатели ЭхоКГ [26, 27]. Высокий уровень концентрации BNP выступает, как ФР развития ФП также у больных с ХБП [28].

Можно предположить, что уровень NT-proBNP в популяции пациентов с ФП и ХБП II-IV стадий отражает не только степень ремоделирования сердца, но и может быть использован в качестве предиктора успешного восстановления и удержания синусового ритма.

В то же время, ХБП является «ускоренной» моделью атеросклероза, характеризующая нарушением элиминации проатерогенных факторов [29].

Уровень мочевой кислоты (МК) по данным многих исследований является независимым фактором развития ГЛЖ [30, 31] и сердечно-сосудистых катастроф [32]. Тем не менее, в крупном популяционном исследовании ARIC достоверной взаимосвязи риска развития ССЗ и уровня МК не выявлено [33].

Что касается электролитных нарушений в соответствии с общепринятыми представлениями об их роли в прогрессирующем снижении функции почек, а также в возникновении и сохранении аритмий сердца, то у пациентов с постоянной формой ФП имеется достоверно более высокая гиперкалиемия в сравнении с больными с пароксизмальной формой ФП [34].

На основе систематизированного анализа имеющихся данных выявлены ключевые ФР развития ишемических осложнений, страдающих мерцательной аритмией:

- пожилой возраст,
- АГ,
- сахарный диабет,
- предшествующий инсульт/транзиторная ишемическая атака/тромбоэмболия,
- структурное заболевание сердца [35, 36].

Недавно к ФР развития ТЭО также внесены:

- возраст  $\geq 65$  лет,
- женский пол,
- сосудистые заболевания,

которые составляют переменные в широко используемой шкале CHA2DS2-Vasc [34, 37].

Для более точной оценки риска развития осложнений у пациентов с ФП и ХБП в настоящее время используют определение биомаркеров, таких как маркеры воспаления, сердечно-сосудистого стресса, повреждения миокарда, дисфункции сердца и почек и активности свертывающей системы крови.

В исследовании RE-LY biomarker study [38] впервые показано, что повышенный уровень NT-proBNP коррелировал с независимым возрастанием риска развития ТЭО и сердечно-сосудистой смертности. Информация об уровне NT-proBNP была добавлена к шкалам стратификации риска CHADS2 и CHA2-DS2-Vasc, что повысило их прогностическое значение. Это подтверждается результатами исследования ARISTOTLE [22].

Выявлена взаимосвязь уровня NT-proBNP с обоими вариантами инсульта (ишемическим и геморрагическим). Более сильная взаимосвязь отмечена между повышением уровня NT-proBNP и ишемическим инсультом. Помимо того, что содержание NT-proBNP является маркером желудочковой дисфункции у больных сердечной недостаточностью, имеются доказательства, что повышение его уровня у пациентов с ФП

отображает дисфункцию предсердий [39].

Это позволяет объяснить связь между НУП и ТЭО у больных с ФП, т.к. дисфункция предсердий является доказанным ФР и составляющей механизма тромбообразования.

А уровень НУП типа В с высокой долей вероятности позволяет предполагать наличие ФП у пациентов с криптогенным инсультом [40].

В настоящее время можно утверждать, что прогрессирование ХБП и персистирование ФП – взаимно усугубляющие процессы. Возможно, у рассматриваемой когорты пациентов без коронарной патологии миокарда ЛЖ будет превалировать диастолическая сердечная недостаточность. Измерение уровня NT-proBNP в сочетании с использованием клинических шкал стратификации риска развития ТЭО позволяют более точно прогнозировать эти осложнения при ФП.

Персонализировать профилактические мероприятия у данной категории пациентов помогут и полученные сведения о вкладе снижения СКФ в формирование риска ТЭО у больных с неклапанной ФП.

#### *\*Литература/References:*

1. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bel-lomo R. Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol. 2008 Nov 4;52(19):1527-39. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051
2. Ronco C. Cardiorenal and renocardial syndromes: clinical discorders in search of a systematic definition. Int J Artif Organs. 2008;31(1):1-2. PMID: 18286448.
3. Alonso A., Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, Soliman EZ, Astor BC, Coresh J. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Circulation. 2011; 123(25): 2946-2953.
4. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoom S, Murray C. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet. 2002;360:1347-1360.
5. Vaziri SM. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study. Hypertension. 1995; 25:1155-1160. doi:10.1161/01.HYP.25.6.1155.
6. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, D'Agostino RB, Kannel WB, Levy D, Emelia J. Benjamin Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA. 2007;297:709-715.
7. Wachtell K. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the losartan intervention for end point reduction in hypertension (LIFE) study. J Am Coll Cardiol. 2005;45:712-719. doi:10.1161/j.accreview.2005.05.064.
8. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. Circulation. 1997;96:2455-2461. doi:10.1161/01.CIR.96.7.2455.
9. Шюттов А.М., Серов В.А., Курзина Е.В., Гердт А.М., Серова Д.В. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью. Терапевтический архив. 2009; 12:23-26. – [Shutov AM., et al. Chronic kidney disease and atrial fibrillation in chronic cardiac insufficiency patients. Therap Arch. 2009;12:23-26]
10. Lesaffre F, Wynckel A, Nazeyrollas P, Rieu P, Metz D. Echocardiography to predict adverse cardiac and vascular events in patients with severe chronic kidney disease (stage 4): a prospective study. Arch Cardiovasc Dis. 2013; 106(4):220-227. doi:10.1016/j.acvd.2013.01.005.
11. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, Harindhanavudhi T, Ayash H, Guglielmi KE, Lerma EV. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5:173-181. doi:10.2215/CJN.03170509.
12. Мухин Н.А., Глыбочко П.В., Свистунов А.А., Фомин В.В., Киякбаев Г.Г. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума. Терапевтический архив. 2016;6:4-8. - [Mukhin NA., et al. Chronic kidney disease and atrial fibrillation as components of cardiorenal continuum. Therap Arch. 2016;6:4-8]
13. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K. et al. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. Am J Cardiol. 2008;102(8):1056-1059. doi:10.1016/j.amjcard.2008.06.018.

14. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625-635. doi:10.1056/NEJMoa1105594.

15. Deo R, Katz R, Kestenbaum B, Fried L, Sarnak MJ, Psaty BM, Siscovick DS, Shlipak MG. Impaired kidney function and atrial fibrillation in elderly subjects. *J Card Fail*. 2010;16:55-60.

• Список літератури содержит 40 наименований. Полная версия находится в редакции.

Робота поступила в редакцію 20.07.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.89-008.1-02:616.43-06:616.69-008.6

В. В. Іщук

## ОСОБЛИВОСТІ НОЗОГЕННИХ ЧИННИКІВ ПСИХОТРАВМАТИЗАЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ ПСИХОЕНДОКРИННИМ СИНДРОМОМ НА ТЛІ ГІПОГОНАДИЗМУ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ

**Summary.** Ischuk V. V. **NOSOGENIC FEATURES OF PSYCHOTRAUMATIZATION FACTORS IN PATIENTS WITH PSYCHOENDOCRINE SYNDROME AT THE BACKGROUND OF HYPOGONADISM.** - *Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kiev; e-mail:psyhotip@gmail.com.* In order to establish a particular representation of nosogenic factors of psychotraumatization in a population of patients with psychoendocrine syndrome on the hypogonadism background, due to compensation state of endocrine disorders, 100 patients of the Ukrainian scientific-practical center of endocrine surgery, transplantation of endocrine organs and tissues of the Ukrainian Ministry of Health were examined, by using the author's psycho-diagnostic questionnaire. The study was set a structure representation of nosogenic psychotraumatization factors among patients with psychoendocrine syndrome on the hypogonadism background, depending on the state compensation endocrine status; psychotraumatization factors that having the greatest importance in the hypogonadism psychoendocrine syndrome pathogenesis in decompensation state (formation of functional and morphological disorders, existence of chronic diseases like defect, the presence morally severe symptoms, the dependence on receiving hormone replacement therapy and using of drugs with much side effects) and relative compensation state (the need for expensive procedures) were found.

**Key words:** psychoendocrine syndrome, hypogonadism, endocrinopathies, psychotraumatization, personality.

**Реферат.** Ищук В. В. **ОСОБЕННОСТИ НОЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ ПСИХОТРАВМАТИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПСИХОЭНДОКРИННЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ГИПОГОНАДИЗМА.** С целью установить особенности представленности нозогенных факторов психотравматизации в популяции больных с психоэндокринным синдромом на фоне гипогонадизма в зависимости от состояния